422

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

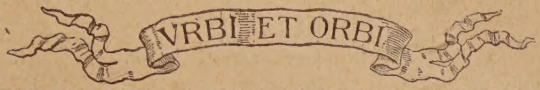
ANNÉE 1910 — FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS — N°

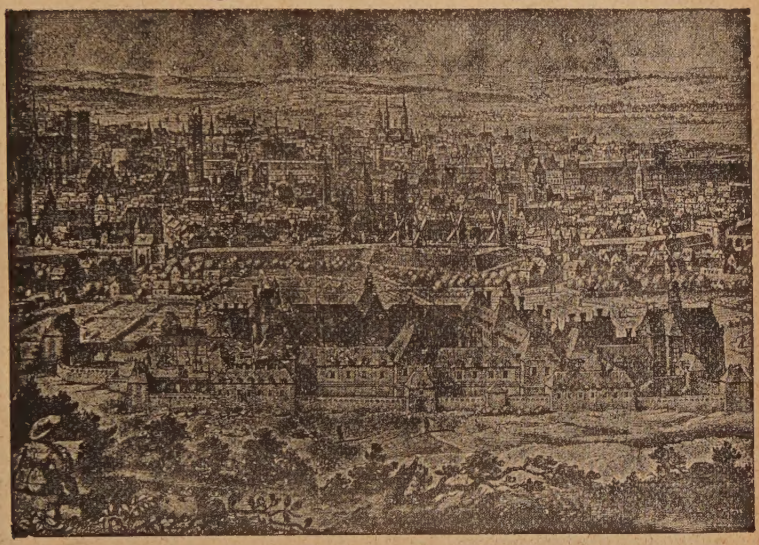
THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Daniel DORMOY

Né à Vandoncourt (Doubs) le 10 Février 1887





L'HOSPITAL SAINT LOUIS EN 1620

Traitement de la Chorée de Sydenham

PAR LA SCOPOLAMINE

Président : M. ERNEST GAUCHER, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1910

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL DEJERINE LANNELONGUE
Pathologie chirurgicale	Pierre MARIE
Anatomie pathologique	PRENANT
Histologie	HARTMANN
Opérations et appareils	POUCHET
Pharmacologie et matière médicale	GILBERT
Thérapeutique	CHANTEMESSE
Hygiène	THOINOT
Médecine légale	CHAUFFARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ROGER
Pathologie expérimentale et comparée	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Clinique médicale	HUTINEL
Maladies des enfants	Gilbert BALLET
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	RAYMOND DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique chirurgicale	DE LAPERSONNE
Clinique ophtalmologique	ALBARRAN
Clinique des maladies des voies urinaires	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique d'accouchements	POZZI
Clinique gynécologique	KIRMISSON
Clinique chirurgicale infantile	Albert ROBIN
Clinique thérapeutique	

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUCHER

Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

TRAITEMENT

DE LA

CHORÉE DE SYDENHAM

PAR LA SCOPOLAMINE

AVANT-PROPOS

Au commencement de cette thèse, qui marque le terme de nos études médicales, nous tenons à exprimer notre reconnaissance pour tous ceux qui, avec un dévouement constant, mais des résultats divers, se sont efforcés de nous faire profiter de leur expérience et de leur savoir.

Nous voulons remercier tout particulièrement les maîtres avec qui nous avons été plus particulièrement en contact dans les hôpitaux, et parmi eux :

MM. les professeurs Pozzi, Bruandet et Jacquinet, et M. le Dr Hoël, à Reims, dont nous avons été l'externe, et qui ont été nos premiers maîtres en chirurgie et en médecine ;

M. le professeur Gaucher, dans le service de

qui nous avons fait notre stage et dont nous avons pu apprécier l'enseignement si profitable et si savant ; nous voulons, en outre, lui exprimer notre reconnaissance pour la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoigné et pour le grand honneur qu'il nous a fait en présidant notre thèse ;

M. le professeur Pinard, qui a été notre maître en obstétrique, et dont nous voulons rester le fidèle disciple ;

M. le Dr Thiroloix, qui nous a toujours accueilli si aimablement, et dans le service de qui nous avons observé un des cas que nous publions plus loin ;

M. le Dr Babinski, qui a eu l'obligeance de nous communiquer ses observations.

INTRODUCTION

La thérapeutique habituelle de la chorée de Sydenham peut se résumer en un seul médicament : l'arsenic. Cette thérapeutique est souvent insuffisante et toujours dangereuse ; mais faute de mieux, on a été obligé jusqu'à présent d'avoir recours à elle ; ce n'est pas que depuis fort longtemps de nombreux médicaments n'aient été mis à l'épreuve dans l'espoir qu'ils pourraient remplacer avantageusement l'arsenic dans le traitement de la chorée ; tous ces essais ont été vains, excepté pour un qui semble devoir donner d'excellents résultats : nous voulons parler de la scopolamine en injections sous-cutanées. Nous avons pensé qu'il serait utile de réunir les quelques observations de malades atteints de chorée de Sydenham et traités par ce médicament. C'est ce que nous avons l'intention de faire dans ce travail, après avoir rappelé brièvement les principaux inconvénients de la thérapeutique arsenicale et résumé les différentes études qui ont été faites récemment sur la scopolamine et son action pharmaco-dynamique.

HISTORIQUE

DES

TRAITEMENTS
DE LA CHORÉE DE SYDENHAM

L'ARSENIC : SES DANGERS

Dans sa « Lettre touchant une nouvelle sorte de fièvre » en 1685, Sydenham après avoir donné la première description que l'on ait de la chorée, conseillait de la traiter par le Julep céphalique additionné d'huile de corne de cerf, l'application quotidienne sur les pieds d'emplâtre de caragne et de copieuses saignées. Willis, la considérant comme un châtiment infligé par les dieux infernaux s'abstenait de la soigner ; Cullen recommandait l'ingestion de suc de cloportes. Depuis cette époque éloignée, l'empirisme a expérimenté contre la chorée des médicaments aussi nombreux que les théories invoquées pour en expliquer la cause : le nombre et la diversité de ces traitements et de ces théories témoignent assez de leur insuffisance. Nous n'avons pas l'intention de les rappeler tous et nous citerons seulement ceux dont l'emploi

semble rationnel : le bromure de potassium, le chloral, l'opium, le salicylate de soude, l'antipyrine, l'émétique ; actuellement toutes ces médications sont abandonnées, exceptés l'antipyrine et l'émétique qui ont encore quelques partisans mais dans l'immense majorité des cas c'est à l'arsenic sous différentes formes, que l'on a recours.

C'est Alexander, médecin anglais de la fin du XVIII^e^ siècle, qui semble avoir été le premier à l'employer, mais son emploi ne s'est généralisé en Angleterre qu'après une publication retentissante de Martin dans les « *Transactions médico-chirurgicales* de Londres. En France, ce n'est guère qu'un siècle plus tard que cette médication fut recommandée par Guersant ; depuis, l'arsenic a été le traitement presque exclusivement employé dans la chorée : on l'a délaissé pendant quelque temps pour l'antipyrine mais on y est revenu depuis une vingtaine d'années.

Comment l'arsenic exerce-t-il une action favorable sur la chorée ? la question n'est pas résolue de façon précise. D'après le professeur Pouchet, l'arsenic a sur l'organisme deux actions dissemblables :

1° Une action altérante caractérisée par des mutations spéciales d'où résulte une électivité d'influences soit en bien soit en mal sur les phénomènes intimes de la nutrition ;

2° Une action modificatrice spéciale au système nerveux excitante ou paralysante suivant

la dose avec électivité d'action sur le système ganglionnaire et sur certains organes tels que ceux de la respiration, de la locomotion, de l'appareil cutané et des capillaires (G. Pouchet, *Traité de Pharmaco-dynamie*.)

Cette action sur le système nerveux est variable suivant la durée de la médication : on observe au début un accroissement notable de l'excitabilité : c'est ce qui explique que l'arsenic semble donner un coup de fouet à la chorée au début du traitement ; puis une paralysie de la substance grise de la moelle avec disparition de la sensibilité et de l'excitabilité réflexe. L'excitabilité des nerfs moteurs et des muscles, persiste plus longtemps, bien qu'affaiblie.

Les centres nerveux sont donc atteints en premier lieu ; les recherches faites sur des animaux ayant absorbé de l'arsenic ont montré que peu à peu l'arsenic prend la place du phosphore des lécithines de la substance nerveuse finissant par imprégner complètement le cerveau et la moelle.

Il semble résulter de ces constatations que la cessation des mouvements choréiques est déterminée uniquement par l'imprégnation profonde par l'arsenic de tout l'axe cérébro-spinal, ce qui diminue l'excitabilité des divers centres et peut même produire de la paralysie. On comprend qu'une telle imprégnation ne puisse être obtenue que par des doses élevées : Aran disait que pour arriver à des résultats appréciables il fallait que

le malade prenne au bout de trois jours de 1 centigramme à 1 cgr. 1/2 d'arsenic : « Il est nécessaire d'intoxiquer les malades à un certain degré pour les guérir. »

Pour arriver le plus commodément possible à ce degré d'intoxication nécessaire à l'action favorable du médicament, on s'est adressé à toutes les préparations arsenicales connues : l'arrhénal, l'arséniate de soude, le cacodylate de soude, le beurre arsenical ont été mis à contribution ; mais actuellement deux préparations se partagent la faveur des médecins : la liqueur de Fowler en Angleterre et en Amérique surtout, et la liqueur de Boudin.

La liqueur de Fowler a été une des premières préparations arsenicales utilisées : c'est une solution d'arsenite de potasse au 1/100 telle que XXIII gouttes pèsent 1 gramme et contiennent 1 centigramme d'acide arsénieux. C'est Romberg qui, le premier, en a recommandé l'emploi dans la chorée. Chez les enfants d'environ dix ans on en prescrit à chacun des principaux repas de III à V gouttes dans un verre d'eau et on augmente de I goutte par jour jusqu'à VIII gouttes au maximum ce qui fait XVI gouttes par jour. En général on ne dépasse guère cette dose, bien que certains médecins américains en aient ordonné jusqu'à LX gouttes par jour en trois fois.

C'est Siredey qui, le premier, employa la liqueur de Boudin dans la chorée. La liqueur de Boudin

est une solution aqueuse d'acide arsénieux au 1/000, 1 gramme de la solution équivalent à 1 milligramme d'acide arsénieux ; mais c'est Comby qui en a vulgarisé l'emploi et qui en a réglé la posologie habituellement adoptée : elle consiste en ceci :

A partir de huit ans, commencer par 10 grammes le premier jour en augmentant de 5 grammes par jour jusqu'à 30 grammes, alors diminuer en suivant la même échelle jusqu'à 10 grammes. Comby ne craint pas dans les cas intenses d'aller jusqu'à 40 grammes de liqueur de Boudin par vingt-quatre heures ; si l'on songe que la dose moyenne de liqueur de Boudin pour un adulte oscille entre 5 et 10 grammes par jour on comprend la boutade de Dresh : « Donner en quelques jours 34 centigrammes de liqueur de Boudin à un enfant semble plutôt du ressort du juge d'instruction que de la clinique hospitalière. »

De telles critiques n'émeuvent pas les partisans de cette méthode, « non seulement nous ne redoutons pas les accidents d'intoxication, mais nous essayons de les atteindre le plus rapidement possible car ce n'est qu'à ce moment qu'il se produit une amélioration sensible » (Cougnot).

Si l'on pouvait s'arrêter dans l'administration de l'arsenic juste au moment où l'intoxication est suffisante pour calmer les mouvements choréiques mais insuffisante pour occasionner des accidents ce serait parfait ; mais l'arsenic est un médica-

ment qui présente un coefficient de toxicité très variable avec les individus et il est des cas où il agit comme un poison très violent et d'autres où il est comparativement très bien supporté. Les différences de susceptibilité individuelle expliquent comment les accidents surviennent brusquement et surprennent le praticien qui doit momentanément perdre de vue l'affection qu'il se proposait de combattre pour traiter les troubles dont il est l'auteur involontaire et en prévenir le retour.

Ces troubles peuvent intéresser tous les appareils : digestif, urinaire, circulatoire, pulmonaire, cutané, nerveux. Nous ne nous arrêterons que sur les accidents les plus fréquents et les plus graves : les troubles digestifs, nerveux et urinaires.

Les troubles digestifs sont extrêmement fréquents et généralement bénins ; on peut même dire qu'ils sont utiles car ils sont les premières manifestations de l'intolérance et permettent au médecin de prendre leurs précautions pour que l'intoxication n'atteigne pas les autres organes. Les vomissements n'en constituent pas moins un inconvénient assez sensible de la médication arsenicale car ils nécessitent la cessation du traitement et prolongent d'autant la maladie : ils se produisent très fréquemment, environ dans les deux tiers des cas et cessent en général aussitôt que l'on arrête l'administration du médicament.

Moins fréquents, mais autrement plus graves, sont les accidents consistant en paralysies : pré-

cédés ou non de troubles de la sensibilité : céphalalgies fourmillements, crampes et sensations douloureuses dans les membres voués ou non à la paralysie, elles débutent lentement après la cessation du traitement généralement. Cependant, en Angleterre, on a observé deux cas dans lesquels le début des accidents s'est produit pendant la médication.

Ordinairement le malade commence à ressentir les premières atteintes paralytiques de quinze à quarante-huit jours après la cessation du traitement. La paralysie se développe suivant ce mode : elle atteint d'abord les extrémités : aux membres inférieurs la paralysie débute par les orteils, aux membres supérieurs par les doigts, les membres supérieurs sont atteints dans la moitié des cas mais sont généralement moins sérieusement pris que les membres inférieurs qui sont, le plus souvent, atteints les premiers. La réaction de dégénérescence se montre rarement, les réflexes sont presque toujours abolis ; l'atrophie musculaire n'appartient qu'aux cas intenses et de longue durée.

Quelle est l'origine de ces paralysies ? S'agit-il d'une polynévrite ou d'une paralysie spinale : les deux opinions sont soutenables ; il est même possible que l'origine de ces paralysies soit à la fois centrale et périphérique l'arsenic lésant et la moelle et les nerfs.

Au point de vue pronostic, la paralysie arsenicale a une tendance naturelle à la guérison, mais

celle-ci ne se produit généralement qu'après plusieurs mois d'un traitement intensif par le massage et l'électricité ; la paralysie arsenicale constitue une infirmité à évolution extrêmement lente avec cette circonstance aggravante qu'elle a été causée par le praticien.

Les troubles de l'appareil urinaire sont moins connus quoique très fréquents ; Pilliot, dans sa thèse en 1896 semble avoir été le premier à les signaler : il publie l'observation d'un malade atteint de chorée chez qui le traitement arsenical détermina une néphrite intense qui aboutit à la mort par urémie.

Henri Koplick, de New-York, dans un article paru dans le *Medical-Record* de janvier 1908, attire l'attention sur les lésions précoces du rein ne se manifestant au début que par de l'albumine sans aucun autre signe d'intolérance et causées par des doses minimes de liqueur de Fowler administrées à des choréiques. Il observa plusieurs fois de l'hémoglobinurie chez des enfants de six à huit ans qui n'absorbaient que 15 gouttes par jour de liqueur de Fowler.

Il insiste sur ce fait que ces lésions rénales ne sont décelées que par l'examen des urines, les malades ne présentant ni troubles de l'estomac ni œdème des paupières. Dans tous les cas les troubles urinaires disparurent après la cessation du traitement. Il conclut en disant que dans l'immense majorité des cas il est bien préférable

de ne pas traiter la chorée que de la traiter par l'arsenic.

Comme on le voit, l'emploi de l'arsenic dans la chorée expose à des accidents sérieux, d'autant moins facilement évitables qu'ils surviennent brusquement et que la susceptibilité individuelle pour ce médicament est très variable. D'un autre côté l'hésitation est grande au sujet de la façon de donner l'arsenic dans la chorée : le donne-t-on à hautes doses, l'on est le plus souvent arrêté par des accidents gastriques ou rénaux; le donne-t-on à doses faibles, alors la maladie traîne en longueur et lorsqu'elle est guérie le malade a absorbé tellement d'arsenic que les accidents tardifs de paralysie sont à craindre.

Enfin, la lenteur d'action de l'arsenic le rend absolument impuissant dans les cas graves : le malade est emporté avant que le médicament ait eu le temps d'agir.

L'arsenic est donc un médicament fort peu satisfaisant sous tous les rapports, et bien des praticiens ne l'emploient que parce qu'ils n'en connaissent pas d'autres ; de nombreux médicaments ont été essayés sans succès mais il en est un qui semble devoir donner d'excellents résultats, c'est la scopolamine essayée pour la première fois dans la chorée par M. le Dr Babinski : c'est dans la séance de la Société de neurologie du 10 janvier 1907 qu'il a exposé ses résultats dans cette communication :

Je désire attirer l'attention sur l'influence heureuse que la scopolamine semble exercer au moins dans certains cas sur la chorée de Sydenham. J'ai traité quatre malades atteints de cette affection par le bromhydrate de scopolamine en injections sous-cutanées à la dose de 2 à 5/10 de milligramme par jour et j'ai constaté une sédation rapide des mouvements choréiques. Parmi ces malades il en est une qui est particulièrement intéressante parce que la chorée dont elle était atteinte, intense et tenace, entravait le sommeil, continuait à s'aggraver malgré les divers moyens mis en œuvre (antipyrine, chloral, arsenic) s'est atténuée dès que la scopolamine a été employée et a guéri ensuite très rapidement. Peut-être s'agit-il simplement d'une série de coïncidences heureuses : les faits que j'ai observés n'étant pas encore assez nombreux pour que je sois en droit d'en tirer des conclusions fermes. Ils m'ont semblé toutefois dignes d'être rapportés.

Depuis, d'autres observations semblent démontrer qu'il ne s'agit pas là de simples coïncidences, mais de relations de cause à effet. Avant d'examiner ces observations il est utile d'examiner ce qu'est la scopolamine et quelle est son action sur l'organisme.

LA SCOPOLAMINE

Son action pharmacodynamique

La scopolamine est un alcaloïde très voisin de l'atropine que l'on retire de la Jusquiame, des diverses Duboisia et surtout des Scopolia atropoïdes et Japonica. Elle a pour formule C^{13}, H^{21} Azo^{4} et constitue l'un des termes des scopoléines de Merck parallèle à la série des tropéines à laquelle appartient l'atropine.

C'est Schmid qui le premier a isolé cet alcaloïde : il l'a retiré de la Scopolia atropoïde et il pensait que l'alcaloïde connu sous le nom d'hyoscine n'était que de la scopolamine impure ; c'est aussi l'avis de M. le professeur Pouchet : on lit dans son *Traité de Pharmacodynamie* que les divers alcaloïdes retirés de Belladone, de la Jusquiame, du Datura, du Duboisia et des diverses Scopolia ne sont pas des entités chimiques mais des mélanges en proportions plus ou moins variables d'hyosciamine et d'atropine.

De Stella (*Archives internationales de Pharmacodynamie*) affirme au contraire l'existence de la

scopolamine comme entité chimique et la différencie d'avec l'Hyoscine et l'Atropine. Il conclut que la scopolamine est la plus active et la moins toxique des trois et que si l'on admet que sa toxicité est égale à 1, celle de l'hyoscine est égale à 2 et celle de l'atropine à 7.

Action générale de la Scopolamine

L'injection sous-cutanée de scopolamine à dose suffisante chez un animal à sang chaud (0,25 par kilogramme chez le chien) détermine au bout de dix minutes environ une agitation extrême de l'animal : sa démarche est d'abord hésitante, puis titubante au bout de cinq minutes : les extrémités postérieures sont surtout touchées ; on dirait une abolition du sens musculaire. Le chien trébuche et n'évite plus les obstacles, les pupilles sont fortement dilatées, la sécrétion salivaire tarie, la respiration n'est pas influencée ; l'animal ne dort pas mais se couche et se relève à chaque instant ; si la dose injectée n'a pas dépassé 0,35 par kilogramme chez le chien ces phénomènes s'amendent et disparaissent dans les vingt-quatre heures. Si la dose a été suffisante (0,66 par kilogramme chez le chien) la respiration s'accélère, puis se ralentit ; au bout de quelque temps elle est lente et laborieuse ; au bout d'une demi-heure elle s'arrête et la mort survient sans convulsions.

Action sur les muscles striés et les nerfs moteurs

On admettait ordinairement que la scopolamine n'a aucune action sur les muscles striés ; les expériences de De Stella ont montré au contraire que la scopolamine empoisonne les muscles striés comme l'atropine et l'hyoscine mais moins énergiquement que ces dernières.

L'action de la scopolamine porte en premier lieu et surtout sur les plaques motrices terminales qui se paralysent très rapidement. Par contre elle a peu ou point d'action sur le tronc des nerfs moteurs, elle diminue la sensibilité réflexe, mais son action se porte-t-elle sur les terminaisons sensibles des nerfs ou directement sur la moelle, c'est ce qui n'est pas encore élucidé.

Action sur le cœur et la pression sanguine

A petites doses la scopolamine détermine une accélération des battements cardiaques et une élévation de la pression artérielle par paralysie du nerf modérateur. Cette action va en augmentant avec la dose injectée à condition qu'on ne dépasse pas la dose suffisante pour paralyser complètement les terminaisons du vague, il se produit alors une

vaso-dilatation et un abaissement de la pression artérielle. La pression sanguine n'est augmentée que par suite de l'accélération des battements cardiaques et non par une action directe sur le centre vaso-constricteur ; même, abstraction faite de l'accélération cardiaque, la scopolamine serait plutôt vaso-dilatatrice.

Action sur les sécrétions

A. — *Sécrétion salivaire.* — La scopolamine à doses même infimes diminue considérablement la sécrétion de la salive par action sur les fibres sécrétoires de la corde du tympan.

B. — *Sécrétion biliaire.* — La scopolamine diminue la sécrétion biliaire mais à doses élevées seulement, mais il ne semble pas qu'il y ait là d'action directe et la diminution de la sécrétion semble uniquement due aux troubles de la circulation.

C. — *Sécrétion urinaire.* — La scopolamine exerce sur le rein une action dépressive intense et dont l'origine n'est pas très facile à concevoir : la quantité absolue des urines est notablement diminuée ainsi que la moyenne de l'élimination de l'azote, des phosphates et des chlorures — d'où il résulte que la scopolamine deviendra un médicament dangereux dans tous les cas d'affection rénale et lorsqu'il sera contre-indiqué de diminuer

la quantité d'urine et la quantité des produits de désassimilation.

Action sur les centres cérébraux

C'est cette action qui est la plus importante car c'est elle que l'on recherche en thérapeutique. A la suite d'injections hypodermiques n'ayant pas dépassé 2 milligrammes par kilogramme d'animal, le cerveau perd très rapidement son excitabilité électrique qui redevient normale une heure et demie après l'injection, l'animal présente une stupidité caractéristique et une diminution très marquée des mouvements volontaires, il est somnolent et sa démarche est titubante et incertaine, on dirait une abolition du sens musculaire. Cette somnolence et cette incertitude de la démarche s'expliquent par la paralysie des centres psychomoteurs y comprise celle des centres psycho-sensoriels, du tact et du sens musculaire. En un mot, la scopolamine détermine une dépression cérébrale intense causée par une véritable anesthésie corticale.

Action sur la Respiration

La respiration est sensiblement accélérée par la scopolamine : cette action est due à l'excitation des centres respiratoires et cette excitation porte surtout sur le centre inspirateur : il y a donc à ce point de vue, antagonisme avec la morphine.

Mais à doses toxiques, la respiration est ralentie, puis arrêtée.

Une injection intra-veineuse de 50 centigrammes par kilogramme d'animal arrête complètement la respiration; à ce moment le cœur bat encore et la respiration artificielle sauve l'animal.

Absorption et Elimination

L'absorption de la scopolamine est très rapide et son action se manifeste de trois à huit minutes après l'injection hypodermique.

L'élimination se fait par le rein et très rapidement. Chez un lapin de 2 kilos, l'élimination d'une dose de 4 milligrammes ne demande que quinze minutes : la scopolamine se retrouve sous une forme active, l'urine concentrée et instillée dans l'œil d'un chat amène au bout de dix minutes une mydriase manifeste. La scopolamine n'a jamais été retrouvée dans la bile. On peut donc admettre que le foie ne participe pas à son élimination.

Bien que la scopolamine s'élimine très vite et que les accidents d'intoxication qu'elle provoque disparaissent très rapidement, elle laisse néanmoins des traces de son passage dans l'organisme quand la dose absorbée a été suffisante.

Altérations des globules rouges

L'action nocive de la scopolamine s'exerce très rapidement sur les globules rouges, au bout de

quatre heures en moyenne. A l'examen microscopique, on constate que les globules sont envahies par des vacuoles plus ou moins grandes et plus ou moins nombreuses, suivant la dose injectée et le temps écoulé depuis l'injection. Ces vacuoles, d'abord distinctes et isolées les unes des autres finissent par se fusionner et si l'empoisonnement va plus loin, viennent crever à la périphérie du globule et déversent dans le sang leur contenu pathologique. A l'endroit où une vacuole est venue crever, il persiste une incisure de la paroi du globule. Si plusieurs vacuoles ont éclaté sur le même globule, ce dernier prend un aspect épineux. Le globule aussi profondément modifié ne tarde pas à mourir à bref délai, et lorsque l'intoxication a été prolongée, on retrouve dans le plasma de nombreux débris de globules.

Altérations du cœur

Toute dose de scopolamine capable d'amener une modification sensible dans le rythme cardiaque détermine dans les quarante-huit heures une dégénérescence graisseuse très nette du muscle cardiaque. Le volume du cœur est manifestement augmenté et ses fibres musculaires sont envahies par un nombre plus ou moins considérable de petites granulations qui présentent tous les caractères des granulations graisseuses (coloration en

noir par l'acide osmique, disparition par l'éther, le chloroforme et la térébenthine), cette dégénérescence semble due d'une part à un trouble de nutrition à l'intérieur des cellules et d'autre part à l'altération des globules rouges qui diminue l'apport d'oxygène dans les tissus.

Altérations du rein

L'élimination très rapide de la scopolamine par l'urine explique l'action de cet alcaloïde sur le rein.

L'albuminurie est déterminée chez les animaux par des doses variant entre 25 et 50 centigrammes de scopolamine, administrées en une seule fois ; des doses plus faibles, mais répétées amènent l'albuminurie après un temps plus ou moins long. A l'autopsie des reins on remarque que les corpuscules de Malpighi sont fortement gonflés et que la capsule de Bowmann est distendue par une substance qui n'est autre que de l'albumine; les cellules des tubes urinifères et surtout des tubes contournés ont fortement souffert dans leur vitalité : elles sont gonflées au point d'obstruer complètement la lumière du canal, le protoplasma devient granuleux, puis se désagrège et bientôt il ne reste plus à sa place qu'un détritus protoplasmique qui s'élimine à bref délai : il y a des parties

entières du rein où il ne reste plus un élément normal.

De cette étude de l'action de la scopolamine on peut conclure que d'abord et surtout elle a une action sur les centres cérébraux où elle détermine une dépression intense par anesthésie corticale. Que cette action est la seule qu'elle détermine normalement chez l'homme à des doses qui ne dépassent pas 1 milligramme ; qu'enfin elle est éliminée très rapidement et qu'elle ne s'accumule pas dans l'organisme.

Applications thérapeutiques

La scopolamine n'est guère employée en thérapeutique que sous forme de bromhydrate de scopolamine, cristallisant en tablettes rhomboédriques efflorescentes et dont la formule est $C^{17}H^{21}AzO^{4}HB^{2} + 3H^{2}O$.

C'est en oculistique que la scopolamine fut employée pour la première fois par Rœhlmann de Dorpat qui la présenta comme le plus puissant mydriatique connu, cinq fois plus actif que l'atropine, n'occasionnant jamais les effets secondaires propres à ce dernier alcaloïde (troubles digestifs et nerveux, augmentation de la pression intra-oculaire).

C'est Schneiderlin, d'Emendingen, qui la mit le premier en usage pour l'anesthésie générale et c'est le professeur Bloch de Fribourg en Brisgau

qui en a exposé la technique la plus généralement adoptée : elle consiste dans l'injection sous-cutanée d'un mélange de scopolamine et de morphine selon la formule suivante :

Bromhydrate de scopolamine. . .	0 gr. 0012
Chlorhydrate de morphine.....	0 gr. 012
Eau distillée.....	1 cmc.

Au moyen de cette solution on fait une première injection de 1 centimètre cube quatre heures avant le début de l'opération, une deuxième deux heures et une troisième une heure avant cette intervention. Une demi-heure après la première injection le sujet est pris de somnolence avec mouvements réflexes qui sont calmés par la seconde injection, la troisième donne un sommeil complet donnant l'illusion du sommeil naturel avec respiration lente et profonde et pouls plein et régulier battant entre 90 et 120 pulsations à la minute. Ce sommeil dure environ quatre heures. Comme on peut s'en rendre compte, pour l'obtenir il a fallu injecter 36 milligrammes de morphine et 36 décimilligrammes de scopolamine. Ce sont là des doses très fortes autant pour la scopolamine que pour la morphine. Aussi nombreux ont été les accidents mortels occasionnés par cette anesthésie. Une statistique publiée en Allemagne donne 12 cas de mort sur 1200 anesthésies et une statistique parue dans la *Semaine Médicale de Paris* donne 12 décès sur 1189 anesthésies. La mort survient par affaiblissement de cœur suivi de

troubles de la respiration avec Cheyne-Stokes, puis arrêt de la respiration ; à l'autopsie on constate une dégénérescence graisseuse du foie, du rein et du cœur.

On peut donc admettre une moyenne de 1 décès sur 100 cas d'anesthésie complète par la scopolamine-morphine ; ces accidents ne sont pas imputables à la scopolamine seule puisque la dose de morphine injectée est très forte et l'on comprend que l'action combinée de ces deux médicaments si actifs ait déterminé des accidents.

Ce n'est guère qu'en oculistique que l'on a observé des accidents causés par la scopolamine seule et il n'en est pas de mortels ; un des plus graves est celui rapporté par Forster dans le *Medical News* du 12 septembre 1896 ; dans ce cas l'instillation chez un jeune homme asthmatique de IV gouttes d'une solution à 0, 2 0/0 de scopolamine a déterminé d'abord des vertiges, puis des nausées, puis de l'accélération du pouls et enfin perte de connaissance et délire pendant environ deux heures ; au bout de dix heures tout étaitt rentré dans l'ordre.

Quoi qu'il en soit, la scopolamine est un médicament très dangereux à des doses supérieures à 1 milligramme ; on ne devra donc pas dépasser cette dose et il sera prudent de tâter la susceptibilité individuelle en ne commençant à l'employer chez un malade qu'à des doses variant entre 2 et 5/10 de milligramme.

ACTION DE LA SCOPOLAMINE DANS LA CHORÉE

C'est M. le Dr Babinski qui, le premier, employa la scopolamine en injections sous-cutanées contre la chorée de Sydenham, et au mois de janvier 1907, il faisait à la Société de Neurologie la communication dont nous avons parlé au début de ce travail et dans laquelle il attirait l'attention sur les heureux effets de la scopolamine dans 4 cas où il l'avait employée ; il signalait spécialement un cas de chorée très grave qui continuait à s'aggraver malgré l'administration d'antipyrine, de chloral et d'arsenic et qui s'est atténuée dès la première injection de 2/10 de milligramme de scopolamine et a guéri ensuite très rapidement.

La méthode consiste à injecter le premier jour 2/10 de milligramme de scopolamine, le deuxième jour 3/10 et d'augmenter ainsi de 1/10 de milligramme par jour jusqu'à 5/10 de milligramme, dose que l'on a rarement besoin de dépasser, les mouvements choréiques s'atténuant en général très sensiblement à ce moment : alors il suffit de faire par semaine trois injections sous-cutanées de

cette dose de scopolamine pour aboutir à la guérison qui s'est produite dans tous les cas observés de trois à sept semaines après le début du traitement : la dose maxima qu'il a atteinte est de 7/10 de milligramme.

Nous avons observé récemment un cas de chorée excessivement grave pour lequel un pronostic fatal était porté ; les crises furent complètement supprimées en trois jours après l'injection de 3/4 de milligramme de scopolamine en deux fois et où la guérison absolument complète fut obtenue huit jours après le début du traitement qui consista en l'injection sous-cutanée de 5/10 de milligramme la première fois et de 2, 5/10 les deux autres fois.

Ce sont là on le voit des résultats fort remarquables si l'on pense que l'on admet qu'avec le traitement de la chorée par l'arsenic ce n'est guère qu'après deux mois qu'une amélioration se produit et que pour ce qui est des cas de chorée grave, le pronostic en est presque toujours fatal.

Les précautions à prendre consistent simplement à faire coucher le malade pendant un quart d'heure à partir de l'injection et de s'assurer qu'il ne se produit aucune modification du rythme cardiaque ; il sera prudent également d'analyser les urines de temps en temps pendant la durée du traitement. Du reste, la scopolamine employée comme il vient d'être dit est très bien supportée et n'a jamais déterminé d'accidents.

Nous avons insisté assez longuement sur les dangers de l'arsenic pour qu'il soit inutile de faire ressortir à ce point de vue la supériorité de la scopolamine.

Nous allons maintenant examiner les quelques observations que nous avons pu recueillir de malades atteints de chorée de Sydenham indiscutable et traités par la scopolamine.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (Personnelle)

Germaine T..., âgée de dix-sept ans, domestique, entre à la salle Trousseau (Hôpital de la Pitié) le 15 mars 1910.

Antécédents héréditaires. — Mère morte à trente-deux ans après seize jours de maladie (méningite probable).

Père vivant et bien portant.

Un oncle de sa mère mort à trente-deux ans de paralysie générale.

Une sœur de sa mère a eu à dix-huit ans une attaque de chorée de Sydenham peu violente, mais qui semble avoir été assez longue ; il lui en est resté un tic de la face mais elle n'a pas eu d'attaques ultérieures.

Un frère mort à trois mois il y a vingt et un ans, de méningite, une sœur et deux frères vivants et bien portants.

Antécédents personnels. — A toujours eu une bonne santé et n'a jamais présenté de troubles nerveux.

La malade déclare qu'à partir du mois de décembre 1909 il s'est produit des changements notables dans son caractère : elle était devenue peu à peu mélancolique, capricieuse, irascible, craintive, incapable de fixer son atten-

tion, pleurait et riait sans motifs, dormait mal, avait des cauchemars, présentait des troubles de mémoire avec des moments d'amnésie complète. Ces troubles mentaux l'avaient obligée à quitter son service de domestique et à venir se reposer dans sa famille dès la fin du mois de janvier.

Vers le 10 mars elle prétend avoir ressenti des douleurs très vives dans les articulations des poignets et des mains qui présentaient un gonflement assez considérable. Au bout de quatre jours ces douleurs se portent sur les pieds et les genoux, ce qui la décide à entrer à l'hôpital le 15 mars.

A ce moment elle se plaint uniquement de ses pieds et de ses genoux qui, du reste, ne présentent rien d'anormal à l'inspection et à la palpation ; ces douleurs se calment très vite et sans aucun traitement : elles ont complètement disparu le 18 mars.

Mais à partir de ce moment la malade devient d'une agitation extrême : elle est prise à chaque instant de crises de rire et de larmes, ne peut rester en place dans son lit ; elle se lève à tout moment pour marcher dans la salle mais elle fait à chaque instant des faux pas, et tombe sur les genoux ; sa démarche est sautillante. Ces troubles vont en augmentant très rapidement et vers le 27 mars elle est prise de mouvements involontaires de la face d'abord puis des extrémités des membres supérieurs d'abord, inférieurs ensuite, puis de la totalité des quatre membres, puis du tronc et du cou ; mouvements arythmiques, inégaux, incoordonnés, irréguliers : c'est-à-dire présentant tous les caractères des mouvements choréiques.

Ces mouvements augmentent progressivement de fréquence et d'intensité, et le 28 mars ils sont devenus d'une violence extrême ; la malade est agitée de secousses généralisées, secousses qui se produisent sous forme de crises presque incessantes et dans l'intervalle desquelles la malade ne reprend pas connaissance et est en état de résolution musculaire complète. Pendant les crises la malade est agitée de mouvements désordonnés, se mettant les pieds et les mains en sang à force de les heurter au fer de son lit et à la muraille, s'usant la peau du corps par le frottement des draps de son lit.

La température qui le matin du 23 mars était de 36°8 est le soir de 37°9. Pendant la nuit du 28 au 29 aucune amélioration ne se produit ; la malade ne peut pas dormir. Ces troubles persistent et vont même en augmentant le 29 et le 30 mars ; on donne à la malade des bains froids qui ne déterminent aucune sédation. Le 30 mars on lui fait prendre 10 grammes de liqueur de Boudin mais sans aucun résultat et la température qui était de 38°6 le matin est, le soir, de 39°5. Pendant la nuit du 30 au 31 mars la malade ne peut avoir un instant de sommeil ; le lendemain son état est toujours aussi grave et vers 4 h. de l'après-midi on lui fait une injection sous-cutanée de 1/2 milligramme de bromhydrate de scopolamine.

Cette injection détermine rapidement une amélioration sensible, la température qui était de 38°5 le matin n'est plus que de 38 degrés le soir et la malade s'endort d'un sommeil calme qui dure huit heures.

Le lendemain 1er avril, son état s'est beaucoup amélioré ; la malade a encore des mouvements choréiques mais elle a repris toute sa connaissance ; on lui refait une

injection de 1/4 de milligramme de scopolamine, de même le lendemain 2 avril.

A partir de ce moment, les mouvements choréiques diminuent rapidement de fréquence et d'étendue et ils ont complètement disparu le 8 avril ; à ce moment l'auscultation de son cœur qui jusqu'alors avait été normale fait constater un souffle systolique d'insuffisance mitrale.

La malade sort le 15 avril complètement guérie.

Nous désirons attirer l'attention sur cette observation qui est des plus intéressantes. En effet, nous nous trouvons en présence d'un cas indiscutable de chorée de Sydenham auquel rien ne manque depuis les prodromes lointains constitués par les changements de caractère, l'insomnie, la maladresse dans les mouvements des mains, les troubles de la mémoire jusqu'aux mouvements choréiques absolument typiques précédés de douleurs articulaires et accompagnés de lésions de l'endocarde.

C'est, de plus, une chorée grave, comme en font foi, la perte de connaissance, l'insomnie, l'élévation de la température, les crises incessantes, la violence et la fréquence extrême des mouvements. Or, en général, dans les cas semblables la mort est la règle, causée soit par la chorée elle-même : « le malade mourant consumé par une fièvre analogue à celle qui enlève les malades atteints de larges brûlures » (Trousseau), soit par les complications qui ne manquent pas de se pro-

duire : endocardite végétante, embolies et hémorragies cérébrales, asphyxie causée par la rigidité spasmodique des muscles respirateurs ; soit enfin par l'infection des nombreuses plaies occasionnées aux malades par leurs mouvements incessants. Dans cette observation au contraire, l'on constate que l'injection sous-cutanée de 1/2 milligramme de scopolamine a déterminé la cessation presque immédiate des crises, abaissé la température et procuré un sommeil paisible de huit heures à la malade qui depuis cinq jours n'avait pu trouver une heure de sommeil ininterrompu.

OBSERVATION II (Personnelle)

Marie R..., dix-huit ans, ne présente rien d'intéressant dans ses antécédents.

Elle entre à l'hôpital de la Pitié (salle Laënnec) le 27 octobre 1909 pour chorée de Sydenham ayant débuté le 13 octobre.

La malade déclare que depuis le milieu du mois de septembre des changements s'étaient produits dans son caractère : elle était prise sans motifs de crises de rire et de larmes, avait des défaillances de mémoire, était devenue capricieuse et irritable.

A partir du commencement du mois d'octobre elle dit avoir ressenti des douleurs articulaires légères dans les poignets, puis elle a remarqué de la maladresse dans les mouvements de ses mains, maladresse allant en augmen-

tant jusqu'au 13 octobre, date à laquelle apparurent pour la première fois des mouvements involontaires de ses doigts puis des membres supérieurs en entier, et, au bout de trois jours des membres inférieurs et de la face. Ces mouvements vont en augmentant et, le 27 octobre elle entre à l'hôpital. A ce moment elle présente des mouvements arythmiques incoordonnés et inégaux des quatre membres surtout des membres supérieurs où les mouvements sont si fréquents et la maladresse telle qu'il lui est impossible de porter ses aliments à sa bouche et qu'on est obligé de la faire manger. Elle a en outre des contorsions incessantes du tronc et du cou ; les muscles du visage sont en contraction presque continuelle, les yeux tournent dans leur orbite, la langue est brusquement projetée hors de la bouche. Néanmoins la malade n'a pas d'insomnie et l'agitation cesse brusquement pendant le sommeil.

On commence le 27 octobre le traitement par les injections de scopolamine suivant le mode ordinaire.

Trois semaines après le début du traitement les mouvements choréiques avaient complètement disparu et pour arriver à ce résultat on avait employé 3 mgr. 5 de scopolamine en 14 injections. Aucun accident n'a été constaté.

La malade sort complètement guérie le 8 décembre : depuis quinze jours elle n'avait pas eu de mouvements involontaires.

Cette observation sans être aussi sensationnelle que la précédente est néanmoins remarquable : il s'agit cette fois d'une chorée de Sydenham de

moyenne intensité complètement guérie après trois semaines de traitement.

OBSERVATION III

Marcelle D..., treize ans, entre à l'hôpital de la Pitié, salle Laënnec, pour chorée, le 16 janvier 1909.

Sa mère dit qu'il y a quatre ans, sa fille alors âgée de neuf ans a eu une première attaque de chorée précédée et accompagnée de troubles du caractère, ayant duré un peu plus de deux mois et ayant guéri sans laisser de traces.

Le 9 janvier 1909, à la suite d'une peur elle a été prise de mouvements choréiques d'abord peu fréquents mais qui étaient devenus très fréquents au bout de trois ou quatre jours ; depuis cette date l'état est resté à peu près stationnaire.

La malade est animée de mouvements choréiques peu étendus mais très rapides et très fréquents, mouvements localisés aux pieds et aux mains et plus prononcés à droite. Il n'y a pas de mouvements des muscles de la face ; la sensibilité est intacte ; les réflexes normaux.

On lui fait le 23 janvier une injection sous-cutanée de 2/10 de milligramme de scopolamine que l'on refait tous les deux jours en augmentant de 1/10 de milligramme jusqu'à 5/10 de milligramme.

Le 11 février, moins d'un mois après le début du traitement, les mouvements choréiques ont presque complètement disparu : on lui fait une dernière injection de 5/10 de milligramme.

8 mars. — La malade revient : les mouvements avaient complètement disparu depuis la fin du mois de février.

OBSERVATION IV

Berthe B..., dix ans. Vient à la consultation du Dr Babinski le 3 juin 1907. Elle est atteinte depuis un mois de mouvements qui ont débuté très lentement.

Ces mouvements ont une prédominance marquée pour le côté droit ; la face est animée de fréquentes contractions ; à de certains moments elle présente des troubles de la parole. La sensibilité et les réflexes sont normaux.

Elle est traitée selon la méthode ordinaire et, à la fin de juillet les mouvements choréiques avaient complètement disparu.

OBSERVATION V

Mathilde H..., douze ans.

A eu il y a cinq ans une attaque de chorée qui ne s'est jamais guérie complètement : elle présente assez souvent des séries de mouvements involontaires.

Au commencement du mois de novembre 1909 les mouvements choréiques sont devenus beauconp plus fréquents ; elle vient consulter le Dr Babinski le 8 novembre.

Elle est mise au traitement le jour même mais elle ne vient pas se faire traiter régulièrement ; néanmoins au bout d'un mois les mouvements sont beaucoup moins accusés.

OBSERVATION VI

Gabrielle L..., vingt-deux ans.

Entre à l'hôpital le 10 février 1909, pour hémichorée du côté droit avec double lésion mitrale. Le début de sa chorée s'est fait à la fin du mois de janvier par la main ; en huit jours les mouvements étaient généralisés à la moitié droite du corps.

Pas de modification des réflexes ni de signe de Babinski ; troubles peu accentués de la parole ; mouvements involontaires de déglutition.

Elle est mise au traitement ordinaire et à la fin du mois de mars les mouvements choréiques avaient complètement disparu.

OBSERVATION VII

Marie R..., douze ans.

Vient à la consultation du Dr Babinski pour hémichorée droite survenue au début de juin à la suite d'une peur. Réflexes et sensibilité normaux ; pas de signe de Babinski. On constate de la flexion et de l'extension de la main et des mouvements d'abduction des doigts ; ainsi que de la flexion dorsale du pied coïncidant avec la flexion des orteils.

Après un mois du traitement ordinaire par la scopolamine la malade est complètement guérie.

Nous venons de voir 7 cas de chorée de Sydenham d'intensité variable traités par la scopolamine et tous guéris dans des délais variant entre une et sept semaines. Ce sont là des résultats nettement supérieurs à ceux obtenus avec les médicaments employés ordinairement.

CONCLUSIONS

1° La scopolamine exerce une action favorable sur la chorée de Sydenham et son emploi n'expose à aucun danger ;

2° Elle est formellement indiquée dans les cas de chorée grave dont elle est le seul médicament efficace ;

3° Elle semble également indiquée dans les cas de chorée moyenne où elle remplacerait avantageusement l'arsenic ;

4° On l'emploie sous forme de bromhydrate de scopolamine à des doses progressivement croissantes de 2 à 7/10 de milligramme, en injections sous-cutanées.

Vu : le Président de la thèse
GAUCHER

Vu : le Doyen
LANDOUZY

Vu, et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
LIARD

D. Dormoy

BIBLIOGRAPHIE

Archives internationales de pharmacologie et de thérapeutique, t. III.

Dieulafoy. — Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu, 1896-1897.

Comby. — Traitement de la chorée par l'arsenic. Bulletin médical, 30 août 1896.

Hutinel. — Traité des maladies de l'enfance. Chorée.

Henry Koplike.— The Treatment of chorea minor with especial reference to the dangers of the arsenical therapy. Medical Record, 18 janvier 1908.

Stella (de). — Etude comparée de la scopolamine et de l'hyoscine.

Fabel. — Traitement de la chorée. Thèse de Paris, 1902.

Grenet. — Traitement de la chorée. Thèse de Paris, 1905.

Pouchet. — Traité de pharmacodynamie.

Ribière. — Contribution à l'étude des accidents provoqués par la scopolamine. Thèse de Paris 1907.

Lesbroussart. — Des dangers de la thérapeutique arsénicale dans la chorée de Sydenham.

Imp. de la Faculté de Médecine, Jouve et Cie, 15, Rue Racine, Paris